

氏名 北 川 輝 幸

授与した学位 博 士

専攻分野の名称 薬 学

学位授与番号 博乙第3715号

学位授与の日付 平成14年 3月25日

学位授与の要件 博士の学位論文提出者

(学位規則第4条第2項該当)

学位論文の題目 医薬品中の不純物に関する日本薬局方一般試験法の評価と改良に関する研究

論文審査委員 教授 斎藤 寛 教授 原山 尚 教授 木村聰城郎

学位論文内容の要旨

医薬品の開発では、その初期から不純物を適切に管理する必要がある。日本薬局方（日局）には、不純物を管理するための種々の一般試験法が記載されているが、開発段階からの対象化合物に適用するには、不十分である。そこで、本研究では、主に無機不純物を対象とし、医薬品開発段階での化合物に広く、また定量的な適用ができるように日局一般試験法の適用評価と改良を試みた。

1) ヒ素化合物は猛毒であることから、日局には、ヒ素試験法が記載されている。しかし、水に不溶性の試料の場合には、適切な管理が行えない場合がある。そこで、水に不溶性試料の試験法の開発を試み、数種の有機溶媒を用いれば、ヒ素を簡便かつ迅速に測定できることを明らかにした。

2) 重金属類も人体に有害であることから、日局には、目視法による重金属試験法が記載されている。しかし、目視法では、客観性に欠けるという問題がある。そこで、目視法に代わる方法を検討し、色差計で得られる指標値を用いれば、精度よく重金属含量を測定できることを明らかにした。

3) 無機不純物を管理するため、日局には、強熱残分試験法が記載されている。しかし、不純物量を評価する上では、その定量性が明確になっていないという問題がある。そこで、強熱残分試験法を不純物の定量に準用した場合の定量性について評価し、各試料に対して開発段階に応じた試験目的を達成できるようにした。

4) 医薬品中の水分の管理のため、日局には、カールフィッシャー反応（以下、KF 反応）を利用した水分測定法が記載されている。しかし、KF 反応は必ずしも水のみに特異的でないため、対象試料自体がこの反応を妨害しないことを確認することが必要となる。そこで、種々の妨害反応検出法を評価し、対象試料の KF 反応への妨害性を検出する手順を開発し、開発段階における各種試料に対する水分の定量法の設定を体系的に行えるようにした。

5) 注射剤及びその原薬等では、水に溶かした時の不純物（色調及び濁度）を管理する必要がある。しかし、濁度に関しては、その目視判定に主観が入りやすい。そこで、濁度評価をより客観的、定量的なものにすることを目的とし、濁度試験法の開発を試みた。その結果、ホルマジン標準液が比較液として最も良好な性質を有することがわかった。更に、濁度をより厳密に規格化する場合などには、分光光度法が、濁りの程度がそれ程大きくない範囲では、優れた方法であることがわかった。

上記のように、主に無機不純物についての日局一般試験法を評価し、必要な改良を加えて医薬品の開発段階の各種試料に広範な適用性と定量性を有する各試験法を確立できた。今後、これらの試験法は、医薬品の開発段階における品質管理に大きく寄与するものと考えられる。

論文審査結果の要旨

医薬品の開発では、その初期から不純物を適切に管理する必要がある。日本薬局方（日局）には、不純物を管理するための種々の一般試験法が収載されているが、不十分である。本研究では、主に無機不純物を対象とし、医薬品開発段階での化合物に広く、また定量的な適用ができるように、日局一般試験法の適用評価と改良を試み、以下の結果を得ている。

- 1) 日局ヒ素試験法では、水に不溶性の試料の管理が行えない場合がある。そこで、水に不溶性試料に適用できるヒ素を簡便かつ迅速に測定法を開発している。
- 2) 日局の目視法による重金属試験法に代わる方法を検討し、色差計で得られる指標値を用いれば、精度よく重金属含量を測定できることを明らかにしている。
- 3) 無機不純物を管理するための日局強熱残分試験法には、その定量性が明確でないという問題がある。そこで、強熱残分試験法を不純物の定量に準用した場合の定量性について評価し、各試料に対して開発段階に応じた試験目的を達成できるようにしている。
- 4) 本研究では、カールフィッシャー反応の妨害反応検出法を評価し、対象試料の妨害性を検出する手順を開発し、開発段階における各種試料に対する水分の定量法の設定を体系的に行えるようにしている。
- 5) 目視判定に主観が入りやすい濁度評価をより客観的、定量的なものにするため、濁度試験法の検討し、濁度をより厳密に規格化できる分光光度法を開発している。

上記の結果は、医薬品の開発段階における品質管理に大きく寄与するものと考えられるので、博士（薬学）の学位に値するものと判断できる。